

文章编号: 0253-2239(2004)09-1153-6

用于活体人眼视网膜观察的自适应光学成像系统*

凌 宁 张雨东 饶学军 李新阳 王 成 胡弈云 姜文汉
(中国科学院光电技术研究所, 成都 610209)

摘要: 利用自适应光学技术, 研制了两套活体人眼视网膜高分辨力成像系统, 在实时校正人眼波前误差的基础上, 实现活体人眼视网膜细胞尺度的高分辨力成像。这两套系统分别采用 19 和 37 单元小型压电变形反射镜作为波前校正元件, 哈特曼-夏克(Hartmann-Shack)波前传感器测量波前误差, 用眼底反射的半导体激光作为波前探测的信标。在用计算机控制自适应光学系统实现人眼波前误差校正后, 触发闪光灯照明视网膜, 用 CCD 相机记录视网膜的高分辨力图像。校正后的残余波前误差的均方根值已分别小于 $1/6$ 和 $1/10$ 波长, 相当于视网膜上成像分辨率分别为 $3.4 \mu\text{m}$ 和 $2.6 \mu\text{m}$, 接近衍射极限。试验表明 37 单元系统的成像质量更好。

关键词: 自适应光学; 视网膜; 高分辨力成像; 变形反射镜; 哈特曼-夏克波前传感器
中图分类号: TH74; TH77 文献标识码: A

A Small Adaptive Optical Imaging System for Cells of Living Human Retina

Ling Ning Zhang Yudong Rao Xuejun Li Xinyang Wang Chen
Hu Yiyun Jiang Wenhan

(*Institute of Optics and Electronics, The Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610209*)
(Received 23 June 2003; revised 8 October 2003)

Abstract: By using adaptive optics technology, two sets of high-resolution imaging systems for living human retina have been developed. High-resolution imaging of living human retina in scale of cell is realized. In these systems, two novel types of 19- and 37-element small PZT deformable mirrors are used as wavefront correctors respectively, wavefront errors are measured by Hartmann-Shack wavefront sensors, light of diode laser reflected from the eye retina is used as the beacon for wavefront sensing. After the wavefront error of human eye has been corrected by the adaptive optics system under the control of a computer, a flash lamp is triggered to illuminate the retina, the high resolution images are captured by a CCD camera. The residual errors are less than $\lambda/6$ and $\lambda/10$ respectively. The corresponding resolutions at retina are $3.4 \mu\text{m}$ and $2.6 \mu\text{m}$ respectively, approaching the diffraction limit. Experiments show that the resolution of the 37-element system is better than the 19-element system.

Key words: adaptive optics; retina; high-resolution imaging; deformable mirror; Hartmann-Shack wavefront sensor

1 引 言

自适应光学是实时探测-控制-校正动态波前误差的技术, 它赋予光学系统能动可变的特性, 使之具

有自动克服动态干扰、保持接近衍射极限的分辨能力, 为解决困扰光学界几百年之久的动态干扰问题提供了途径。在 Babcock^[1] 于 1953 年提出自适应光学的思想以来, 自适应光学技术在地基天文望远镜的大气湍流校正和激光大气传输等方面取得了重要进展^[2~4], 已经建成多套用于天文和空间目标观测以及激光传输用的自适应光学系统。但由于系统复杂、尺寸庞大、成本高昂, 前期的自适应光学系统

* 国家自然科学基金(60148001)、国家 863 计划[308-15-04(2)]和中国科学院知识创新工程[(1999)108]资助课题。

E-mail: adopse@ioe.ac.cn

收稿日期: 2003-06-23; 收到修改稿日期: 2003-10-08

主要用于大型科学工程。近年来随着自适应光学技术的发展成熟,成本逐渐降低,开始在医学和工业领域中探索和应用。

人眼视网膜是结构复杂的人体组织,不仅眼睛本身的疾病而且人体的其它疾病(如糖尿病等)都可以在眼底得到反映,因此眼睛也是人体的一个窗口,视网膜是可以实现无损观察的少数人体结构之一。眼底镜早已是常用的医学检查仪器。但是由于人眼本身的误差(像差)用通常的眼底镜很难实现视网膜细胞层次精细结构的高分辨力观察,这种视网膜细胞层次的观察只能采用病理切片的方法用显微镜实现,显然这就排除了应用于活体人眼可能性。

限制常规眼底镜分辨能力的主要因素是人眼波前误差,其大小和形式因人因时而变,不可能采用施加固定校正的方法解决。自适应光学技术具有实时校正动态波前误差的能力,用于人眼误差的校正,就有可能克服这一限制,实现接近衍射极限的活体人眼高分辨力观察。

波前探测器、波前校正器和波前控制器是自适应光学系统的基本组成部分。自适应光学系统中广泛采用哈特曼-夏克(Hartmann-Shack)传感器进行波前探测,文献[5]介绍了采用哈特曼-夏克传感器测量波前误差时的波前复原算法。Liang等^[6]首先将哈特曼-夏克传感器用于人眼波前误差的探测,接着Liang和Williams^[7]采用天文观测用的37单元变形反射镜和哈特曼-夏克传感器建立了世界首套人眼观察用自适应光学系统,实现活体人眼视觉细胞的成像。但这一系统采用的变形反射镜尺寸较大,以致整个系统要一个大型光学平台才能放下。必须首先缩小关键器件变形反射镜,采用小型化的波前校正器。为此Love^[8]和Vargas-Martin^[9]分别试验采用液晶空间光调制器(LC SLM),Zhu^[10]试验用薄膜式变形反射镜。但至今都还没有成功获得视网膜高分辨力图像的报道。Iglesias^[12]报道采用解卷积的方法实现视网膜高分辨力成像,但这是一种事后处理的方法,不可能实时成像。

我们研制了一种新型结构的19和37单元小型变形反射镜^[13],在此基础上2000年用19单元小型变形反射镜研制了第一套人眼视网膜高分辨力观察用的自适应光学系统,获得视觉细胞和眼底微血管的高分辨力图像。此后又采用37单元小型变形反射镜研制了第二套系统,在第一套系统的基础上加以改进。本文报道这两套系统结构和实验观察结果。

2 变形反射镜

变形反射镜是自适应光学系统的核心器件,决定系统的波前校正能力和系统总体尺寸。对于民用设备,尺寸和成本都是重要因素。1999年我们研制了新结构的19单元小型变形反射镜^[13],其直径与硬币相当,2002年又研制了37单元变形反射镜。这两种变形反射镜的性能如表1所示。

Table 1 Specifications of deformable mirrors

Number of actuators	19	37
Diameter of mirror /mm	24	48
Clear aperture /mm	20	40
Maximum deformation / μm	± 1	± 1
Maximum voltage /V	± 700	± 700
Hysteresis /%	$< \pm 4$	$< \pm 4$
Resonance frequency /kHz	> 30	> 30

当驱动器上施加电压时,就推动镜面产生变形。当一个驱动器产生单位变形时,相邻驱动器中心的变形称为交连值,交连值与变形反射镜产生一定面形表面的拟合精度有关。图1是19单元变形镜内外三个驱动器产生镜面变形的影响函数图。根据图1,变形反射镜中心和内外两圈驱动器的交连值分别为7.5%、10%和15%。

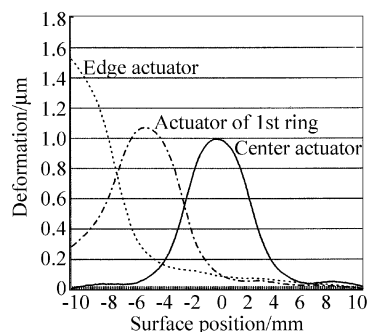


Fig. 1 Deformation influence function of actuators at center, inner and outer ring

3 自适应光学成像系统

用19和37单元变形反射镜分别研制了两套人眼视网膜高分辨力成像自适应光学系统(图2)。为测量人眼波前误差,必须在眼底形成一个发光点(信标),从这一信标发出经瞳孔出射的光束的波前误差即是被测人眼的像差。用半导体激光器(LD)产生这一信标,激光器的输出经空间滤波器和扩束镜后准直成平行光,再经反射镜和分光镜后入射进被测人眼(在19单元系统中,还经过调焦望远镜),经人眼聚焦后在眼底形成信标光点。

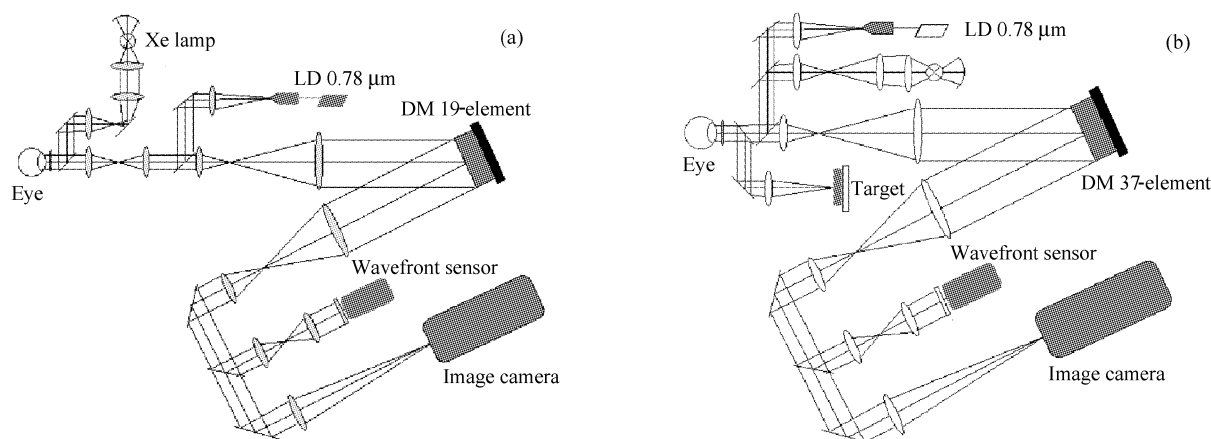


Fig. 2 Schemas of adaptive optical system for human retina imaging. (a) 19-element system, (b) 37-element system.
LD: laser diode, DM:deformable mirror

经眼底视网膜后向反射的信标光再由瞳孔出射,带有眼睛像差的信息,经分光镜、扩束望远镜、变形反射镜(DM)、缩束望远镜,再经分光镜反射后,进入哈特曼-夏克波前传感器。哈特曼-夏克波前传感器由微透镜阵列将孔径分割成许多子孔径并将子孔径内光束聚焦到 CCD 相机的像面上。子孔径焦斑中心相对于用标准平行光标定的焦斑中心基准位置的位移正比于波前斜率。

波前传感器的 CCD 相机测量出子孔径光斑位置,由计算机采集并计算出每一子孔径的波前斜率,再经波前复原和控制算法的计算^[5],得到变形反射镜每一驱动器的控制信号。这一控制信号由高压放大器放大后驱动变形反射镜实现波前校正的闭环控制。经过 20~30 次迭代,残余波前误差经校正达到极小,系统实现稳定校正。此时计算机触发闪光灯(Xe 灯)经光学系统照明视网膜成像区域。视网膜后向反射的照明光沿信标光同一光路并通过分光镜

到达成像 CCD 相机,摄取视网膜图像。

两套自适应光学系统采用的变形反射镜驱动器和波前传感器子孔径的布局见图 3。在 19 单元系统[图 3(a)]中,52 个子孔径按 8×8 阵列正方形排布,与 19 个驱动器相匹配。在 37 单元系统[图 3(b)]中,97 个子孔径排成 11×11 阵列,与 37 个驱动器匹配。对这两套系统校正不同阶次波前的能力进行了仿真研究。给定某一泽尼克(Zernike)模式波前误差,其均方根值为 1 波长(λ)。仿真计算波前传感器对这一波前的探测,经波前复原算法计算出驱动器上应加的电压,与驱动器的影响函数相乘,即可得到由变形反射镜产生的拟合波前,与给定波前之差即为校正残余误差。残余误差均方根值是表征自适应光学系统对给定波前模式(均方根值为 1λ)的拟合校正能力。图 4 是两套系统对前 35 阶不同泽尼克模式校正残余误差的仿真结果,表明 19 单元系统对前 9 阶泽尼克像差有一定校正能力(残余均

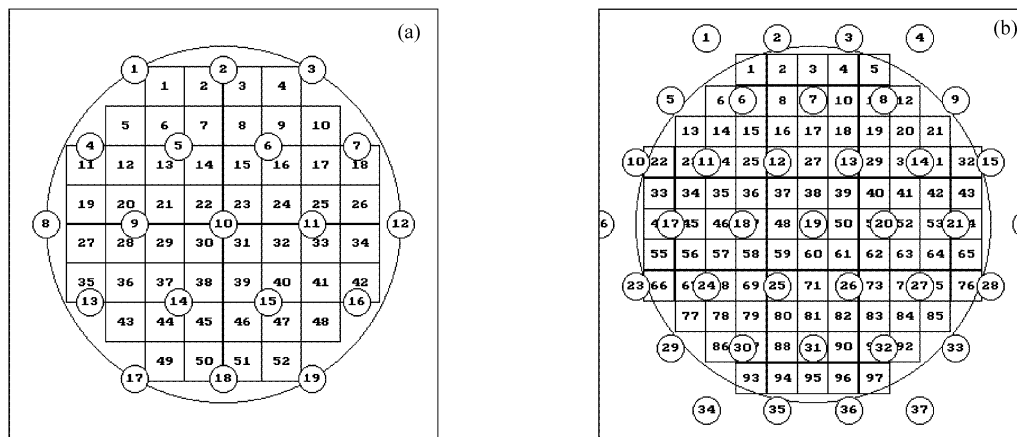


Fig. 3 Arrangements of deformable mirror's actuator and wavefront sensor's subaperture.
(a) 19-element system, (b) 37-element system

方根值小于 1λ), 而 37 单元系统的校正能力扩大到前 20 阶。由于波前传感器的子孔径数量大于变形反射镜的单元数, 对波前误差高频成分的校正能力主要受限于变形反射镜。

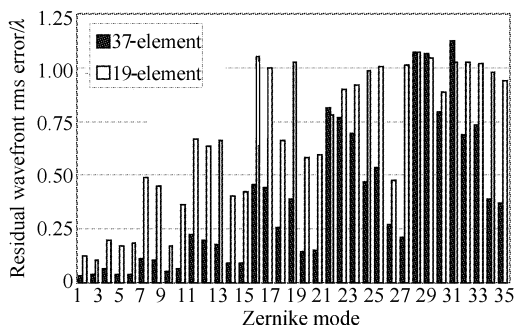


Fig. 4 Fitting rms error of two systems to the first 35

Zernike modes, given wavefront for each mode is 1λ (rms)

视网膜是由多层组织构成的, 厚度为几百微米, 为获取不同层次组织的图像, CCD 相机可沿轴向调焦, 使 CCD 成像面共轭于不同深度的视网膜组织上。

37 单元系统除了具有校正更高阶模式波前误差能力之外, 还有一些改进。为获取离人眼视网膜中心凹不同横向距离上视网膜图像, 设置了一块带有小孔阵列的靶板, 不同位置的小孔可以单独照明, 被测者凝视被照明小孔时, 中心凹对准此小孔, 眼球产生对仪器光轴不同的偏转, 而 CCD 拍摄的是光轴区域, 这样就可以获取视网膜不同横向位置的图像。靶板的视场为 $(\pm 6^\circ) \times (\pm 6^\circ)$ 。此外, 37 单元自适应光学系统采用 16 位输出的背照明减薄的 CCD 相机, 比 19 单元采用的 12 位 CCD 相机有较高的灵敏度, 并采用多种滤光片, 可以选择多个不同的成像波长。

由于采用了小型变形反射镜, 整个系统尺寸较小, 两套系统的外形尺寸分别为 $81\text{ cm} \times 47.5\text{ cm} \times 18.3\text{ cm}$ 和 $120\text{ cm} \times 57\text{ cm} \times 31\text{ cm}$, 可以放在普通的实验桌上(图 5, 图 6)。

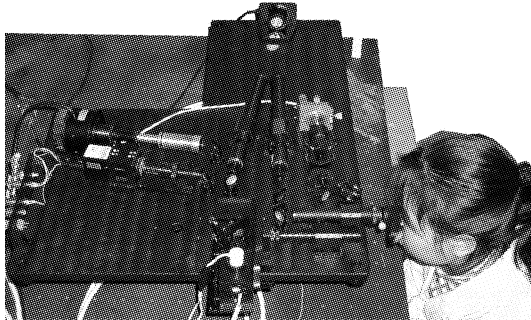


Fig. 5 19-element adaptive optical system for human retina imaging

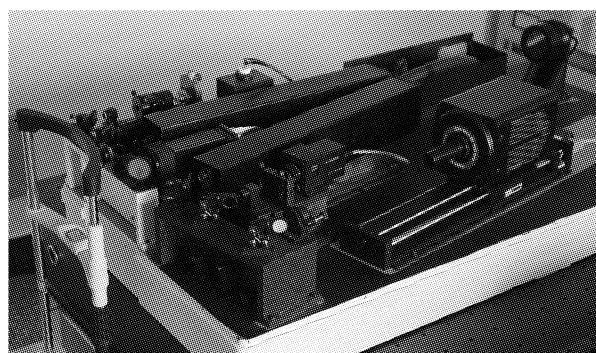


Fig. 6 37-element adaptive optical system for human retina imaging

4 实验结果

为验证自适应光学系统校正能力, 在人眼位置放置一块平面反射镜, 利用平面镜反射的信标光使系统闭环, 并测量成像相机处焦斑尺寸。图 7 是 19 单元系统的焦斑截面。其半峰全宽(FWHM)以角度表示为 $1.3f/D$, 其中 f 为焦距, 口径 $D=5\text{ mm}$, 成像波长为 $0.78\text{ }\mu\text{m}$ 。对 37 单元系统, 校正后的半峰全宽为 $1.2f/D$, 口径 $D=6\text{ mm}$ 。相当于视网膜上分辨力分别为 $3.4\text{ }\mu\text{m}$ 和 $2.6\text{ }\mu\text{m}$ 。

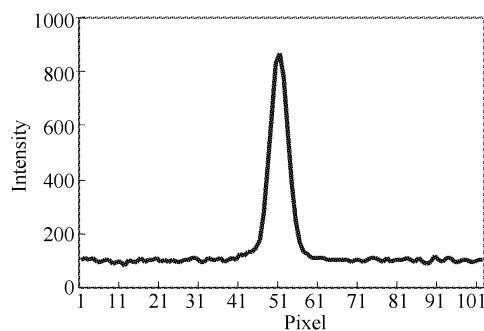


Fig. 7 Cross section of focus spot intensity, static error was corrected by the 19-element adaptive optical system

在人眼观测实验中, 先用散瞳滴眼液进行散瞳。图 8 是自适应光学系统校正前的视网膜图像, 图像

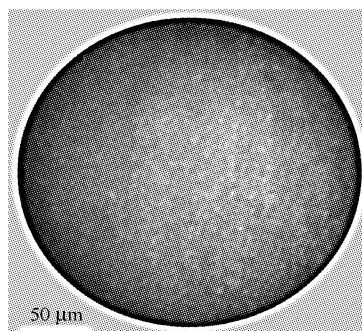


Fig. 8 Retina image without correction

模糊,不能分辨任何细节。图 9(a)、图 9(b)分别是用 19 和 37 单元校正后的视网膜图像,圆形的视觉细胞清晰可见,而且用 37 单元系统校正的图像更为清晰。成像波长为 $0.65 \mu\text{m}$,像位置调焦到视网膜内 $140 \mu\text{m}$ 。

图 10 是用这两套系统校正前后的波前误差前 35 阶泽尼克系数的实例,校正前波前误差的峰-谷值分别为 4.4λ 和 3.1λ ,均方根值为 0.54λ 和 0.50λ ,校正后波前误差峰-谷值为 0.86λ 和 0.47λ ,均方根值为

0.16λ 和 0.08λ ,校正后的残余波前误差均方根值已分别小于 $\lambda/6$ 和 $\lambda/10$,而且 37 单元系统的校正能力好于 19 单元系统,特别是对 9 阶以上校正残差明显较小。

我们测量了离视网膜黄斑中心凹不同距离的区域内视觉细胞的密度。图 11 是同一受试者,中心凹(a)和偏离中心凹 2° 和 4° 区域的视觉细胞图(b,c)。测量表明,细胞直径分别为 $3.3 \mu\text{m}$, $5.1 \mu\text{m}$ 和 $6.9 \mu\text{m}$,离中心凹越近,视觉细胞越小,分布越密。

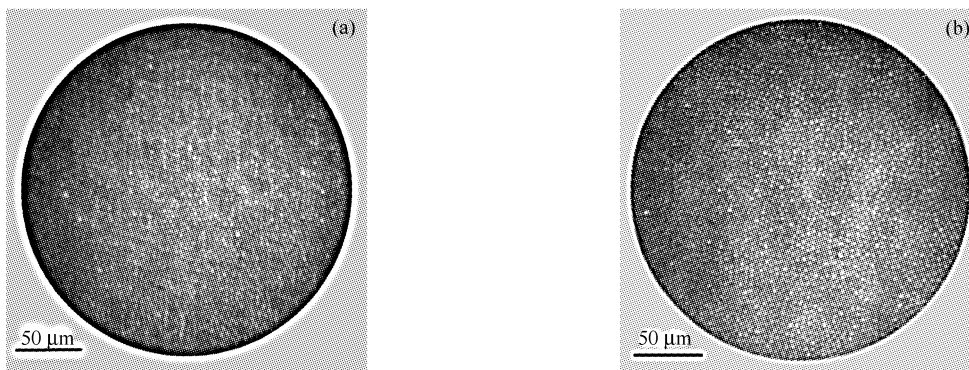


Fig. 9 Retina images corrected by adaptive optical systems. (a) Corrected by 19-elements system, (b) Corrected by 37-element system

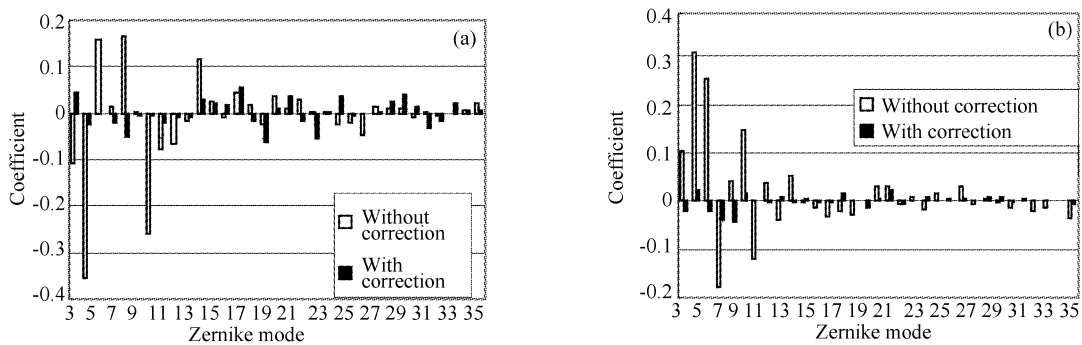


Fig. 10 The first 35 mode coefficients of eye wavefront error with and without correction by 19- and 37-element system. (a) Experiment with 19-element system, (b) Experiment with 37-element system

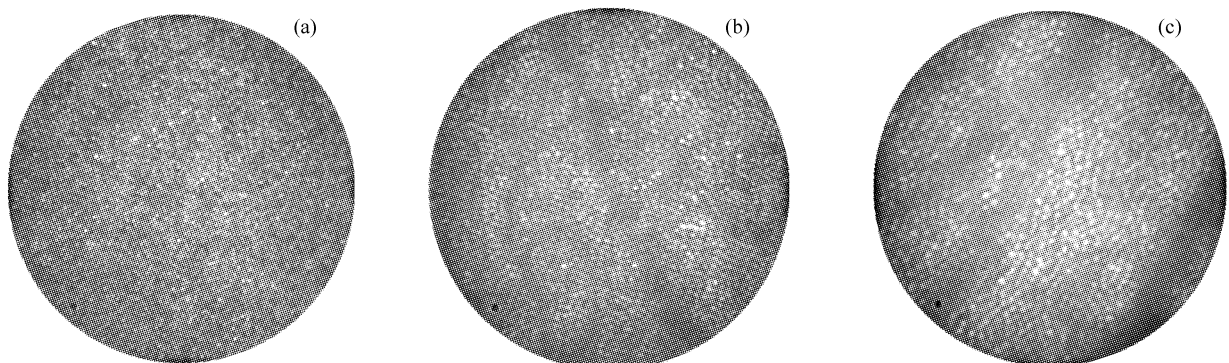


Fig. 11 Density and diameter of photoreceptor cell are different at different parts of retina. (a) Fovea, cell diameter $3.3 \mu\text{m}$, (b) 2° from fovea, cell diameter $5.1 \mu\text{m}$, (c) 4° from fovea, cell diameter $6.9 \mu\text{m}$

结论 采用自适应光学技术,建立了两套小型人眼视网膜高分辨力成像系统,通过实时测量和校正活体人眼像差,对视网膜成像的分辨力接近衍射极限。由于研制了新结构的小型变形反射镜,使系统体积缩小,可以实现仪器化。

用这种成像系统进行的初步试验,可以观察到活体人眼视网膜的视觉细胞,已经获取接近衍射极限分辨力的视觉细胞图像。观察到视觉细胞密度随离中心凹的距离增加而降低。试验表明,将自适应光学技术应用到视网膜观察,可以克服人眼像差,提高观察分辨力,为视觉研究和眼科疾病诊断提供一种新的高分辨力成像观察手段。对这种设备的开发和应用,还需要眼科工作者的进一步努力。

致谢 上海复旦大学五官科医院姜春晖参加了实验

参 考 文 献

- Babcock H W. The possibility of compensating astronomical seeing. *Publ. Astron. Soc. Pac.*, 1953, **65**: 229~236
- Jiang Wenhan. *Adaptive Optics Technology*. In: *Modern instrumentation technology and Design* (现代仪器仪表技术和设计), Wang Daheng, Ding Xianhua ed.. Science Press, 2002. 1049~1114 (in Chinese)
- Jiang Wenhan. Adaptive optics correction in real-time for dynamic wavefront errors. *Acta Optica Sinica* (光学学报), 1988, **8**(5): 441~447 (in Chinese)
- Jiang Wenhan, Li Mingquan, Tang Guomao *et al.*. Adaptive optical image compensation experiments on stellar objects. *Opt. Engng.*, 1995, **34**(1): 7~14
- Jiang Wenhan, Li Huagui. Hartmann-Shack wavefront sensing and wavefront control algorithm. *Proc. SPIE*, 1990, **1271**: 82~93
- Liang J, Grimm B, Goelz S *et al.*. Objective measurement of the wave aberration of human eye with the use of a Hartmann-Shack wave-front sensor. *J. Opt. Soc. Am. (A)*, 1994, **11**(6): 1949~1957
- Liang J, Williams D R, Miller D T. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. *J. Opt. Soc. Am. (A)*, 1997, **14**(11): 2884~2892
- Love G D. Wave-front correction and production of Zernike modes with a liquid-crystal spatial light modulator. *Appl. Opt.*, 1997, **36**(7): 1517~1524
- Vargas-Martin F, Prieto P, Artal P. Correction of the aberrations in the human eye with liquid crystal spatial light modulators: limits to the performance. *J. Opt. Soc. Am. (A)*, 1998, **15**(9): 2552~2562
- Zhu L, Sun P C, Bartsch D U *et al.*. Adaptive control of a micromachined continuous membrane deformable mirror for aberration compensation. *Appl. Opt.*, 1999, **38**(1): 168~176
- Brainard David H, Roorda Austin, Yamauchi Yasuki *et al.*. Functional consequences of the relative numbers of L and M cones. *J. Opt. Soc. Am. (A)*, 2000, **17**(3): 607
- Ignacio Iglesias, Pablo Artal. High-resolution retinal images obtained by deconvolution from wave-front sensing. *Opt. Lett.*, 2000, **25**(24): 1804~1806
- Ling Ning, Rao Xuejun, Wang Lan *et al.*. Characteristic of a novel small deformable mirror. *Proc. of the 2nd International Workshop on Adaptive Optics for Industry and Medicine*, G. Love ed. *World Scientific*, 1999, Durham, 129~136